

# 溃疡性结肠炎中医药疗效评价策略

沈洪<sup>\*</sup>, 朱磊, 张露

(江苏省中医院, 江苏省南京市汉中路 155 号, 210029)

**摘要** 溃疡性结肠炎治疗目标的变革要求疗效评价指标随之转变。建立包含症状学评价、内镜评价、黏膜组织学评价、实验室检查评价、复发相关的疗效评价、激素治疗相关的特定疗效评价、癌变与手术评价、生存质量评价、安全性评价的疗效评价体系, 以及分层评价、叠加评价、综合评价、重点评价相结合的疗效评价策略较为符合目前中医药治疗溃疡性结肠炎的临床实际, 能反映中医药的治疗特点和治疗目标。

**关键词** 溃疡性结肠炎; 中医药疗法; 疗效评价

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是世界性的难治疾病, 既往发病以欧美为主, 近年来我国也逐渐成为发病率较高的国家<sup>[1]</sup>。疗效评价是 UC 治疗的关键问题和核心所在。随着对 UC 临床过程及预后认识的深入, 内镜技术、病理组织学检测水平的发展, 西医临床疗效评价体系已日趋成熟。在我国, 中医药已成为 UC 主要治疗方法之一, 临床应用日益广泛, 故如何客观准确地评价中医药治疗的临床疗效, 进而规范临床诊疗, 显得愈发重要。

## 1 现有疗效评价指标

中华医学会消化病学分会从 1978 年以来, 先后 5 次出台了 UC 诊疗规范及疗效评价指标体系, 起到了很好的指导作用。2012 年中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组制定了《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见》<sup>[2]</sup>, 对疗效评价指标进行了更新修订, 结合临床症状和内镜检查作为疗效判断指标, 包括缓解情况、临床疗效评定 (缓解、有效、无效) 和复发情况等, 首次提出了糖皮质激素治疗相关的特定疗效评价。

2002 年《中药新药临床研究指导原则 (试行)》<sup>[3]</sup> 提出的 UC 疗效评价指标包括综合疗效、黏膜病变疗效、证候疗效、主要症状疗效和相关的实验室检测指标。中华中医药学会脾胃病分会于 2009 年制订了《溃疡性结肠炎中医诊疗共识意见》<sup>[4]</sup>, 对 UC 的疗效评价指标进行了规范, 制定的综合疗效评价指标体系包括症状疗效评价、证候

疗效评价、结肠镜评分、黏膜组织学评分、疾病严重程度与活动度评估和生活质量评分等。

来自欧洲药品评价局 (EMA) 的 UC 治疗药物研发指导原则<sup>[5]</sup> 提出 UC 的有效性评价指标, 主要疗效终点: 1) 活动性疾病治疗的主要疗效指标是诱导缓解, 判断指标是大便次数恢复正常, 无里急后重及便血; 对于激素依赖的患者, 治疗的目标为实现不用激素的病情缓解; 对于激素、免疫抑制剂治疗无效的患者, 主要终点指标应为诱导缓解。2) 维持缓解的主要疗效指标应是在整个试验研究期间维持缓解的患者比例, 临床复发的标准应当依据所使用的活动度指数而预先确定, 其中最好包括直肠出血。次要疗效终点: 疾病活动度指标中的单个项目可作为次要终点使用。内镜表现是一个适当的次要终点, 其他次要终点可能包括组织学、C 反应蛋白和/或其他急性期反应物恢复正常及生活质量回归正常。

2005 年 Rutgeerts 等<sup>[6]</sup> 开展的英夫利昔诱导和维持 UC 缓解的临床多中心疗效评价, 引入 Mayo 评分以观察临床有效率、临床缓解率和黏膜愈合率。此后 Mayo 评分被广泛应用于 UC 临床研究中, 如 2012 年托法替尼 II 期临床试验<sup>[7]</sup> 及 2013 年维多珠单抗 II 期临床试验<sup>[8]</sup>。

## 2 常见问题及发展趋势

虽然 UC 中医药疗效评价方法在不断完善, 但仍存在一些问题: 1) 对生存质量的评价不够重视。生存质量是从宏观层次及整体水平上对健康进行评价, 这与中医学的“整体观”相合, 中医在

\* 通讯作者: shenhong999@163.com, 13851872859

治疗中也极其注重患者躯体功能、心理状况、社会关系及环境等各方面,所以应将生存质量纳入到 UC 的疗效评价体系当中。2) 未能体现中医药治疗特色。因疾病分期、严重程度、证型等不同,中医治疗侧重点也不同,如果笼统地采用一种疗效评价指标体系,则不能体现中医药治疗特点和优势,所以应该建立多维综合的指标体系来进行疗效评价。3) 未能体现中医病证结合特色。如采用尼莫地平法进行证候学疗效评价,未能突出症状的权重。4) 缺少 UC 相关性结肠癌发生率、手术率等终点指标。

UC 的传统治疗目标为控制发作、维持缓解、减少并发症,近年来随着分子靶向治疗的研究进展及生物制剂的临床使用,大大提高了 UC 的疗效,使现代治疗的目标变革为迅速诱导缓解、减少对长期使用激素的需求、完全的黏膜愈合、长期维持缓解、防止并发症、降低住院和手术率、降低癌变的风险、提高生活质量。其中完全的黏膜愈合是治疗的最终目标,而目前的治疗新策略则为深度缓解,包括临床缓解和内镜缓解。治疗策略和目标的转变要求疗效评价指标的变革,因此 UC 中医药疗效评价需紧扣治疗目标,体现中医疗效优势,更好地为临床服务。

### 3 疗效评价技术方法

疗效评价是中医药临床研究的关键,而正确的临床试验设计是进行客观疗效评价的前提和重要的基础。建立 UC 中医药临床疗效评价体系即建立符合 UC 临床特点的临床试验设计方法和疗效评价方法,可以为中医药治疗 UC 的有效性和安全性提供有力证据。

#### 3.1 临床试验设计

3.1.1 随机 可采用简单随机法、区组随机法、分层随机法、分层区组随机法等。简单随机法适用于小于 30 例的小样本试验。为了使组间的年龄、性别等分配更加平衡,可采用区组随机化分组,将相同年龄或性别的患者配对,随机分配到试验组和对照组。需要对不同的临床特征或危险因素(如严重程度、疾病分期、病变部位等)进行研究时,应采用分层随机化法分组,然后在每一层内进行随机分组,最后分别合并为试验组和对照组,但是分层随机只适合于有 2~3 个分层因素的情况。多中心试验则应采用分层区组随机化法,以中心分层,然后在各中心内进行区组随机化。

3.1.2 对照 对照药可选用安慰剂和阳性药。安慰剂对照用于活动期时应有充分的依据和安全保障,中度至重度的活动性疾病患者建议在基础治疗的同时叠加安慰剂对照;缓解期用以维持疾病缓解时,若疾病复发的风险较小,可考虑设置安慰剂对照以证实方法的敏感性。作为难治性患者、激素依赖人群的叠加治疗药物时,无论诱导缓解试验还是维持缓解试验,均可以使用安慰剂对照。

阳性药的选择取决于研究目的,即用于诱导缓解还是防止疾病复发,可以根据病情选用西药作为对照药物。如中药直肠给药用于直肠炎和左半结肠炎活动期时,可采用 5-氨基水杨酸(5-ASA)或皮质类固醇的局部治疗作为阳性对照;对于广泛病变的轻、中度活动性 UC,可以选择 5-ASA 或柳氮磺胺吡啶作为对照;重度 UC 应使用全身类固醇激素作为对照;难治性 UC 可选择免疫抑制剂硫唑嘌呤作为对照。缓解期用以维持缓解时,一般采用 5-ASA 或柳氮磺胺吡啶作为对照药物。

3.1.3 盲法 是否需要盲法应根据其试验目的来确定,一般的观察性实验不一定需要使用盲法,但新药临床试验则应采用双盲或双盲双模拟方法,即一组用试验药+对照药的安慰剂,一组用对照药+试验药的安慰剂。

#### 3.2 诊断标准

应参照最新的行业共识和指南,如《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[4]</sup>、《溃疡性结肠炎中医诊疗共识意见》<sup>[5]</sup>、《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见》<sup>[6]</sup>和“Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis”<sup>[7]</sup>。

#### 3.3 治疗疗程

诱导缓解的研究周期一般为 12 周。硫唑嘌呤通常 3~6 个月才能起效,所以以硫唑嘌呤为对照的研究疗程应为 6 个月以上,维持缓解的临床研究的周期至少 6 个月。EMA 发布的 UC 治疗药物研发指导原则推荐以诱导临床缓解为临床定位的新药,研究周期一般为 8~12 周,维持缓解的临床研究的周期至少 1 年,并推荐最少 12 周的撤药治疗随访或者增加随机停药期的观察<sup>[8]</sup>。

#### 3.4 治疗方案

当制定的治疗方案不允许存在伴随治疗时,应确定足够的洗脱期。洗脱期的长短取决于药物的生物半衰期,一般需要 5 个半衰期,当药物残留低于 5% 时可认为基本清除;此外还要考虑到受试者的

年龄、肝功能、肾功能及给药途径等因素对药物清除的影响,酌情适当延长。

轻、中度患者可以单用中药制剂治疗,可以选择口服、局部和口服局部联合治疗的给药方法。如果试验的主要目的在于评价口服治疗的效果,建议不同时联合局部治疗。重度患者建议采取中西医结合治疗方案。

对于激素依赖人群,可采取基础治疗联合中药治疗,观察激素撤药情况;对于激素抵抗、免疫抑制剂治疗无效的难治性患者,主要终点指标应为诱导缓解,可以采用中药联合其他治疗方法治疗,如中药联合 5-ASA 或免疫抑制剂治疗等。

### 3.5 疗效评价指标

1) 症状学评价<sup>[6]</sup>。主要症状单项的疗效评价:主要症状如腹泻、黏液脓血便或血便的缓解情况。主要症状综合疗效评价:分为痊愈、显效、进步和无效,痊愈和显效病例数之和则为总有效。证候疗效评价:按照尼莫地平法,分为临床缓解、显效、有效和无效。2) 内镜评价。应用内镜下 UC 严重程度指数 (UCEIS)<sup>[14]</sup> 进行病情评分,采用血管形态、出血和溃疡作为评价指标,分为 3~4 个等级计分,亦可参考 Baron<sup>[11]</sup>、Schroeder<sup>[12]</sup>、Feagan<sup>[13]</sup> 内镜评分或 Mayo 评分内镜亚评分<sup>[8]</sup> 作为评价指标。3) 黏膜组织学评价。黏膜病理学分级标准<sup>[14]</sup> 根据黏膜固有层白细胞浸润程度分为 0~IV 级。组织学严重程度分级标准<sup>[15]</sup> 根据腺体数量、排列、形态分为 0~III 级。Geboes 指数<sup>[14]</sup>:0 级:结构改变;1 级:慢性炎细胞浸润;2 级:中性和嗜酸性粒细胞;3 级:上皮层中性粒细胞;4 级:隐窝破坏;5 级:糜烂和溃疡。Truelove-Richards 分级<sup>[17]</sup>:I 级:无明显炎症;II 级:轻度至中度炎症;III 级:重度炎症。4) 实验室检查评价。可作为本病疗效评价的参考指标。粪便检查:主要观察大便隐血是否阳性或粪钙卫蛋白,后者在 UC 活动期显著增加,是判定活动性的关键指标。血红蛋白:用于病情严重程度分型。血沉、C 反应蛋白:两者升高是 UC 活动期的标志,可用于临床疗效评价。5) 与复发相关的疗效评价<sup>[8]</sup>。复发可分为偶发 ( $\leq 1$  次/年)、频发 ( $\geq 2$  次/年) 及持续型 (症状持续活动,不能缓解)。6) 与激素治疗相关的特定疗效评价<sup>[8]</sup>。激素无效:经相当于泼尼松 0.75 mg/(kg·d) 治疗超过 4 周,疾病仍处于活动期。激素依赖:虽能保持疾病缓解,但激素治疗 3 个月后泼尼松仍不能减量至 10 mg/d;在停用激

素 3 个月内复发。7) 癌变与手术。有肠癌家族史或出现不典型增生的患者,应侧重评价癌变和手术率。不典型增生可分为隆起型病变 (腺瘤样或非腺瘤样) 和平坦型病变 (高级别或低级别),是 UC 患者恶变风险增加最直接的标志。8) 生存质量评价。目前多采用炎症性肠病的评价量表<sup>[18]</sup> 和 SF-36 量表进行生存质量评价。

### 3.6 安全性评价

应采用血、尿、大便常规,心电图、肝功能、肾功能等指标对治疗进行安全性评价。

## 4 疗效评价策略

### 4.1 分层评价

临床可根据不同研究目的及观察周期应用 Mayo 评分进行分层评价。临床疗效评价可分为临床有效、临床缓解;内镜疗效评价可分为内镜应答和内镜缓解。1) 临床有效:Mayo 评分相对于基线值的降幅  $\geq 30\%$  及  $\geq 3$  分,而且便血的单项评分降幅  $\geq 1$  分或该单项评分为 0 分或 1 分。如疗程较短,为能行肠镜检查,则可采用部分 Mayo 评分 (除了内镜评分) 相对于基线值的降幅  $\geq 25\%$  及  $\geq 2$  分,而且便血的分项评分降幅  $\geq 1$  分或该分项评分为 0 分或 1 分。2) 临床缓解:部分或总 Mayo 评分  $\leq 2$  分,单项不超过 1 分。3) 内镜应答:内镜亚评分相对于基线值下降至少 1 分。4) 内镜缓解:内镜亚评分为 0 分或 1 分。

### 4.2 叠加评价

内镜下黏膜愈合已成为目前 UC 治疗的目标之一,所以需结合临床疗效和内镜疗效进行疗效评价。

### 4.3 综合评价

包括临床疗效评价、内镜疗效、黏膜组织病理学评价、实验室指标评价和生存质量评价的综合应用。重视症状 (腹泻、脓血便或血便) 的采集和评分,在突出中医证候疗效评价的基础上,注意应用理化检查等客观指标,如结肠镜检查 Baron 评分、Mayo 评分、粪钙卫蛋白、C 反应蛋白、血沉等,能够全面评价中医药疗效。同时采用炎症性肠病的评价量表评估患者治疗前后生存质量变化,以突出中医药的疗效优势。

### 4.4 重点评价

根据不同的试验目的和治疗目标,重点评价某些指标。如轻、中度 UC 主要疗效评价指标为临床有效率和临床缓解率,重度 UC 应侧重缓解率、缓

解时间、并发症发生率和中转手术率，激素抵抗或激素依赖的难治性 UC 侧重于缓解率和激素的减药停药时间。活动期应主要观察缓解率，缓解期应主要观察复发率。观察复发情况，可分别观察内科治疗和手术治疗患者的复发率。观察 UC 相关性结肠癌的发生情况，则应设定随访周期及内镜监测时点，观察癌变率。

## 5 疗效评价建议

### 5.1 重视中医特色，合理应用证候学评价

中医诊断与治疗均以“辨证论治”为中心，中医药治疗的临床疗效评价也不能脱离“辨证论治”这一理论基石，而“证”的变化是以症状的变化为判断标准，故构成证候特征的疗效评价应成为中医药治疗 UC 疗效评价的主体内容之一。

### 5.2 结合病情特点，设置适当观察周期和时点

诱导缓解的研究周期一般为 12 周，应选择在第 0、2、4、6、8、10、12 周对患者进行症状、理化检查评估，第 0、12 周进行内镜学、黏膜组织病理学、生存质量评价。以硫唑嘌呤为对照的研究疗程在 6 个月以上，在第 0、2、4 周后每 4 周对患者进行症状、理化检查评估，第 0、24 周进行内镜学、黏膜组织病理学、生存质量评价。对临床缓解患者进行每 4 周 1 次的随访，随访时间 12~24 周。如果观察癌变情况，随访周期可以更长。

### 5.3 根据研究目的，制定适宜评价指标

尽管包含主要症状、内镜表现、医师总体评估的疗效评价指标体系已被广泛采用于临床试验，但在具体应用中，应根据不同的研究目的，制定适宜的评价指标。中医治疗 UC 的临床疗效主要观察腹泻、脓血便缓解时间，并结合内镜和病理；维持缓解主要观察复发率；如重点观察生存质量，除进行生存质量评价外，也应联系临床疗效作相关分析。

中医药治疗 UC 经过多年的临床应用及实验研究，以其鲜明的特色和独特的优势引起了广泛关注。研究制定能充分体现中医临床疗效特点又能被广泛接受和认同、客观性和可操作性强的疗效评价标准，将有助于推动中医药标准化、客观化进程。建立包含症状学、内镜、黏膜组织学、实验室检查、复发相关的疗效、激素治疗相关的特定疗效、癌变与手术、生存质量、安全性评价的疗效评价体系，以及分层、叠加、综合、重点评价相结合的疗效评价策略，能够体现 UC 治疗目标的变革和中医疗效优势，更好地为临床服务。

## 参考文献

- [1] OUYANG Q, TANDON R, GOH KL, et al. The emergence of inflammatory bowel disease in the Asian Pacific region [J]. Curr Opin Gastroenterol, 2005, 21(4): 408-413.
- [2] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见 [J]. 中华内科杂志, 2012, 51(10): 818-831.
- [3] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 132-134.
- [4] 中华中医药学会脾胃病分会. 溃疡性结肠炎中医诊疗共识意见 [J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(5): 527-532.
- [5] EMEA. Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of ulcerative colitis [EB/OL]. (2008-01-24) [2015-7-21]. <http://wenku.baidu.com/view/5602f616866fb84ae45c8d7d.html>.
- [6] RUTGEERTS P, SANDBORN WJ, FEAGAN BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis [J]. N Engl J Med, 2005, 353(23): 2462-2476.
- [7] SANDBORN WJ, GHOSH S, PANES J, et al. Tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis [J]. N Engl J Med, 2012, 367(7): 616-624.
- [8] FEAGAN BG, RUTGEERTS P, SANDS BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis [J]. N Engl J Med, 2013, 369(8): 699-710.
- [9] DIGNASS A, ELIAKIM R, MAGRO F, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis [J]. J Crohns Colitis, 2012, 6(10): 965-990.
- [10] TRAVIS SP, SCHNELL D, KRZESKI P, et al. Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS) [J]. Gut, 2012, 61(4): 535-542.
- [11] BARON JH, CONNELL AM, LENNARD-JONES JE. Variation between observers in describing mucosal appearances in proctocolitis [J]. Br Med J, 1964, 1(5375): 89-92.
- [12] SCHROEDER KW, TREMAINE WJ, ILSTRUP DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. a randomized study [J]. N Engl J Med, 1987, 317(26): 1625-1629.
- [13] FEAGAN BG, GREENBERG GR, WILD G, et al. Treatment of ulcerative colitis with a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin [J]. N Engl J Med, 2005, 352(24): 2499-2507.
- [14] PULLAN RD, RHODES J, CANOSH S, et al. Transdermal nicotine for active ulcerative colitis [J]. New Engl J

Med, 1994, 330(12): 811-815.

[5] STERNBERG S. 诊断外科病理学 [M]. 3 版. 回允中, 主译. 北京: 北京大学医学出版社, 2003: 1362-1364.

[6] GEBOES K, RIDDELL R, OST A, et al. Areproducible grading scale for histological assessment of inflammation in ulcerative colitis [J]. Gut, 2000, 47(3): 404-409.

[7] TRUELOVES C, WITTS LJ. Cortisone in ulcerative

colitis: final report on a therapeutic trial [J]. Br Med J, 1955, 4947(2): 1041-1048.

[8] GUYATT G, MITCHELL A, IRVINE EJ, et al. A new measure of health status for clinical trials in inflammatory bowel disease [J]. Gastroenterology, 1989, 96(3): 804-810.

## Strategy of Evaluation of Chinese Medical Curative Effect on Ulcerative Colitis

SHEN Hong, ZHU Lei, ZHANG Lu

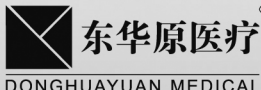
( Jiangsu Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu, 210029)

**ABSTRACT** Change of goals in treatment of ulcerative colitis requires to change evaluating index of curative effects accordingly. Establishing the following curative effect evaluating system and curative effect evaluating strategies is according with current clinical practice of Chinese medicine in the treatment of ulcerative colitis, and it can also reflect treating characteristics and goals of Chinese medicine. Curative effect evaluating system includes symptom evaluation, endoscope evaluation, mucosal histopathology, and laboratory examination, as well as curative effects related to recurrence, specific curative effects related to hormonotherapy, canceration and operation evaluation, life quality, and safety evaluation. Curative effect evaluating strategies includes hierarchy evaluation, superposition evaluation, as well as synthesis evaluation combined with keypoint evaluation.

**Keywords** ulcerative colitis; Chinese medical therapy; evaluation of curative effect

( 收稿日期: 2015-07-24; 修回日期: 2015-09-21)

编辑: 邓 媛



### 东华原膏方设备

冬令进补, 选优质好料, 选品牌膏方机  
专注膏方15年, 煎药机、浓缩机、调膏机品牌供应商



国家重点新产品  
十功能自动两煎煎药机

多功能真空浓缩收膏机

膏体包装机

自动调膏机

现代包装袋

北京东华原医疗设备有限责任公司

网 址: [www.donghuayuan.com](http://www.donghuayuan.com)  
电 话: 400-888-0258 800-810-0359